

Die Rötelnembryopathie

von

Reinhard Gansera

aus

Friedenshütte/Oberschlesien

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

Die Rötelnembryopathie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von
Reinhard Gansera
aus
Friedenshütte/Oberschlesien

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke

Referent: Prof. Dr. A. Windorfer

Tag der mündl. Prüfung: 24. 7. 1969

Herrn Professor Dr.A.Windorfer danke ich für die freundliche
Überlassung des Themas und für Ratschläge bei der Bearbeitung.

Ferner danke ich Herrn Chefarzt Dr.W.Hettler für seine Hilfe
und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Die Rötelnembryopathie

Mit 25 Abbildungen und Tabellen

Inhalt

Seite

A. Einleitung	2
B. Allgemeines über das embryonale Kranksein	6
C. Das klinische Bild der Rötelnembryopathie	9
D. Die Rötelnembryopathie USA 1964	15
E. Die pathologische Histologie und Anatomie der Rötelnembryopathie	18
F. Die Pathogenese der Virusinfektion des menschlichen Embryo bei Rötelnembryopathie	26
G. Diagnose. Nachweis und Isolierung des Rubeo- lenvirus	30
H. Häufigkeit der Rötelnembryopathie	32
I. Verhütung der Rötelnembryopathie	39
J. Zusammenfassung	45
Schrifttum	47
Schlußwort	
Lebenslauf	

A. Einleitung

In der Hauptversammlung der ophtalmologischen Gesellschaft Australiens berichtete 1941 der Augenarzt Norman McAlister Gregg aus Sidney über eine Gruppe von 44 Kindern mit angeborenem Katarakt und Herzfehler und 34 Kindern mit Katarakten allein, deren Mütter in den ersten Schwangerschaftsmonaten im Rahmen einer Epidemie an Röteln erkrankt waren. Daraus ließ sich vermuten, daß in dieser Erkrankung der Schwangeren die Ursache der Schädigung zu suchen sei.

Gregg hegt vorerst gewisse Zweifel, ob es sich bei dieser Epidemie tatsächlich um Rubeolen gehandelt habe, da die Erkrankungen besonders schwer verlaufen waren. Er erwog, ob es nicht eher Streptokokkeninfektionen der oberen Luftwege mit toxisch-allergischem Exanthem und teilweiser Gelenkbeteiligung gewesen seien. Die weitere Überprüfung der Gregg'schen Hypothese durch eine Untersuchungskommission (Swan, Bostevin, Moore, Movo und Black) bestätigte aber die Rötelnetiologie dieses Mißbildungssyndroms.

In den folgenden Jahren häuften sich die Berichte aus allen Ländern der Welt.

Geschichtlich erwähnenswert ist, daß noch viele Jahre vor Gregg's Beobachtungen F. Fischer 1929 "Über Hohlraumbildungen in der Linse menschlicher Embryonen" berichtete, die so sehr den rund 25 Jahre später erhobenen Befunden bei mütterlichen Röteln in der frühzeitigen Schwangerschaft gleichen, daß man annehmen muß, Fischer habe einen, wegen dieser Erkrankung abortierten Keimling zur Untersuchung erhalten und so unwissentlich erstmals die Linsenveränderung bei Rötelnembryopathie beschrieben.

1947 schlug Franceschetti gemeinsam mit Bamatter und Burquin die Bezeichnung "Rötelnembryopathie" (R.E.P.) für das Syndrom der verschiedenen Mißbildungen vor.

Nebst dieser Bezeichnung wird die Krankheit aber sehr häufig auch mit dem "Gregg'schen Syndrom" bezeichnet, wobei man unter klassischem Gregg'schen Syndrom die Trias Katarakt, Herzfehler und Taubheit versteht.

Um die Erforschung der anatomischen Veränderungen und der Pathogenese dieser Virusembryopathie hat sich vor allem Töndury verdient gemacht. Sehr eingehende Studien über ein großes amerikanisches Beobachtungsgut veröffentlichten Siegel und Greenberg. Über die wohl größte Rötelnepidemie der neueren Zeit, die 1964 ganz Nordamerika heimsuchte, berichtet das "Rubella-Symposium" der Society for Pediatric Research und der American Pediatric Society. Eine umfangreiche Arbeit über die große schwedische Epidemie vom Jahre 1951 publizierte Lundström. Eine wertvolle Zusammenfassung der kaum mehr übersichtbaren Literatur verdanken wir Flam, Thalhammer und Töndury.

Durch den Krieg waren die Nachrichten über die R.E.P. erst 6 Jahre nach der australischen Entdeckung zu uns gelangt. Es mußten aber noch 2 Jahre vergehen, bis man sich in Deutschland mit den neuen medizinischen Erkenntnissen durch die Folgen einer im Rhein-Neckar-Gebiet von März bis Juni 1948 herrschenden Rötelnepidemie befaßt hat.

Der Grund hierfür dürfte u. a. auch darin zu suchen sein, daß man in Deutschland bezüglich der Entstehung von Mißbildungen damals noch zu sehr von erbpathologischen Anschauungen beeinflusst war.

Über die Auswirkung dieser Rötelnepidemie konnten Müller und Schäfer, Wolf, Henckel, Wiedemann und Günther berichten. Insgesamt wurden damals im deutschen Schrifttum 10 rötelngeschädigte Kinder angeführt, von denen die wichtigsten Daten und kongenitalen Defekte in Tabelle 1 zusammengestellt sind.

Die Röteln sind eine akute virale Infektionskrankheit, welche im allgemeinen einen sehr milden Verlauf aufweist. Sie ist charakterisiert durch ein 2 - 3 Tage dauerndes Exanthem, generalisierte Lymphknotenschwellung, Blutveränderungen im Sinne einer lymphatischen bzw. plasmazellulären Reaktion und diskreten katarrhalischen Erscheinungen.

Die praktische und soziale Bedeutung dieser harmlosen Infektionskrankheit wäre demnach außerordentlich gering, wenn nicht seit 1941 bekannt geworden wäre, daß eine mütterliche Erkrankung im ersten Trimenon einer Schwangerschaft zu schweren Mißbildungen beim Foeten führen kann.

Mit dieser Erkenntnis sind die Rubeolen zu einer sehr bedeutungsvollen und unter Umständen folgeschweren Krankheit geworden.

Mit dem Verschwinden der Unterernährung in weiten Teilen der Welt und der verbesserten Infektionsverhütung ist es überall zu einem Rückgang der Säuglingssterblichkeit und Erkrankung gekommen.

Wenig verändert hat sich die Sterblichkeit und Erkrankung wegen pränatalen Schädigungen der Foeten.

Einen bedeutenden Platz nimmt hier die R.E.P. ein.

Fallnummer	Name	Geburtsdatum	Zeitpunkt der Infektion (mens. grav.)	Größe — post part. Norm in Kilogramm (3,00 g) (31,5 cm) (31 cm)	Kopf- umfang	Defekte	Bemerkungen	Verfälscht von
1	Elisabeth	18. 9. 1948	1.	2850 52	—	Bilat. Katarakt m. korpuskulären Verdichtungen. Strabismus convergens et sursum vng. m. Dissoziation d. Bewegungen. Nystagmus, Mikrophthalmie. — Kammerscheidewanddefekt. — Verzögerung der stat. u. motor. Funktionen. — Adduktion der 5. unter die 4. Zehe	Vorgef. am 15. 6. 1949 in Niederrhein, Gsa. f. NAUR. und Heilk. Bonn durch H. K. MÜLLER. und O. ULLRICH	MÜLLER, H. K. u. H. SCHÄFFER. WIEDEMANN, H.-R.
2	♂	13. 2. 1949	2.	2000 44	34	Unilat. Katarakt u. Mikrophthalmie (re.), horizontale und assoziierte Nystagmus, Pigmentveränderungen m. älteren u. frischen Blutungen in der li. Netzhaut. — Herzschaden. — Ernährungs-schwierigkeiten	Vorgef. am 2. 7. 1949 bei einer Tagung d. Niederrhein-Westfäl. Kinderärzte Dortmund durch J. WOLFF	WOLFF, J.
3	Alexander	26. 11. 1948	1.	2700	—	Bilat. Katarakt, Nystagmus. — Taubheit. — Extrapyramidale Symptome. — Verzögerung d. stat. u. motor. Funktionen. — Ernährungsschwierigkeiten. — Brachymikrocephalie	Eine (zufällig von F. E. GÜNTHER am 21. 1. 1952 vorgenommenen) Nachuntersuchung ergab, daß das Kind auch noch taub ist und dazu extrapyramidale Störungen aufweist. Die subakuten Glaukomepalpe mit brennend veränderten	HENCKEL, H.
4	Ursula	12. 3. 1949	1.	2200	—	Bilat. Katarakt, Nystagmus, Mikrophthalmie. — Kammerscheidewanddefekt. — harte Kammerscheidewand d. re. Ohrmuschel. — Mangel-	Vorgef. am 1. 2. 1950 in d. Med. Ge-sch. durch W. ROLK-schneider	WIEDEMANN, H.-R.
5	Thekla	9. 1. 1949 (Endo Mai 1949)	?	—	—	Bilat. Katarakt, Nystagmus, Mikrophthalmie. — Geringe Rückbildung des Glaskörpers. — Unerwarteter Ausbruch d. Differenzierung beider Ohrmuscheln. — Unterentwicklung d. Schallergüsse u. Oberarmmuskulatur. Hemihypoplasie vor allem des Gesichtsschädels u. der unteren Extremität m. Klumpfuß u. Hammerzehe re. — Sitzkyphose; irreguläres u. Klumpgebiß		
6	Manfred	13. 10. 1948	40. Tag p. concept.	1900 45	31,5	Taubheit mit Vestibulärhäufung (statisch-konduktions-störungen). — Pseudoretinitis pigmentosa m. Verengung d. Netzhautgefäße. — Psychomotorische Hyperkinese u. psychopathologische Symptome. Zentral-vegetative und bulbäre Störungen. — Allgemeine proportion. Hypoplasie erheblichen Grades	Die gleichzeitige Schädigung von Cochlea- und Vestibularapparat ist von F. E. GÜNTHER erstmals vom Kind Manfred mitgeteilt und daraufhin auch bei den beiden anderen Kindern (7 u. 8) eine Vestibularprüfung veranlaßt worden	
7	Margarete	3. 3. 1949	1.	2500 51	30	Bilat. Katarakt, Nystagmus, Mikrophthalmie. — Taubheit mit Vestibulärhäufung. Crebelleäre Klumpkrämpfe. Extrapyramidale zentral-vegetative u. bulbäre Störungen. — Brachymikrocephalie.		GÜNTHER, F. E.
8	Hans-Jürgen	29. 10. 1948	2.	2630 45	32,5	Taubheit m. Vestibulärhäufung. Feinkörnige Pigmentation in d. Netzhaut. Crebelleäre Unterentwicklung. Endopso. Erscheinungen mit intellektueller Unterentwicklung. Endopso. Extrapyramidale, zentral-vegetative und bulbäre Störungen. — Brachymikrocephalie. Linke Ohrmuschel rudimentär, ohne Gehörgang; rechte primitiv angelegt, mit verengtem Gehörgang. — Retromikrognathie. — Kryptorchismus rechts (und links?)	Wegen der Vestibulärhäufung und der Mikrotie bei der Geburt (16) hat H. LUTCHER auch die K. 6. 8. in seiner Arbeit mitangeführt	
9	Anneliese	6. 3. 1939	3.	—	—	Taubheit m. Vestibulärhäufung. Dyakinetische Erscheinungen bei Verzögerung d. stat. u. motor. Funktionen	1943 mit der Mutter bei einem Bomben-angriff um Leben gekommen	LUTCHER, H.
10	Friedrich	15. 3. 1944	2.	—	—	Taubheit m. Vestibulärhäufung. Verzögerung d. stat. u. motor. Funktionen. — Allgemeine Unterentwicklung. — Mikrotie bda.		

Tab. 1 Übersicht über die ersten rötelingeschädigten Kinder im deutschen Schrifttum (Günther 1953)

Im Laufe der Jahre hat sich an Hand zahlreicher klinischer Beobachtungen, vor allem aber durch die pathologisch-anatomischen Arbeiten Töndurys herausgestellt, daß nicht nur mütterliche Röteln, sondern auch mütterliche Infektionen mit Masern, Varicellen, Herpes zoster, Mumps, Hepatitis epidemica, Mononukleose, Poliomyelitis und wahrscheinlich noch anderen Viren zur Erkrankung des Embryo führen können.

B. Allgemeines über das embryonale Kranksein

Die Einwirkung einer bestimmten Noxe in der Embryonalzeit führt keineswegs zu einer Störung in der Bildung all jener Organe, die noch nicht ausdifferenziert sind, sondern vielmehr nur jener, deren Zellen sich gerade in einer Phase besonders intensiven Stoffwechsels befinden. Es hat sich gezeigt, daß bestimmte Noxen nur bestimmte zelluläre Stoffwechselmechanismen stören, Stoffwechselmechanismen, die in einer bestimmten Entwicklungsperiode nur in einer bestimmten Zellart oder auch in verschiedenen Zellarten eine Rolle spielen. In welchen Zellen und wann im wandlungsreichen pränatalen Leben diese Stoffwechselmechanismen wesentliche Funktionen ausüben, ist entscheidend für das Bild des resultierenden Schaden.

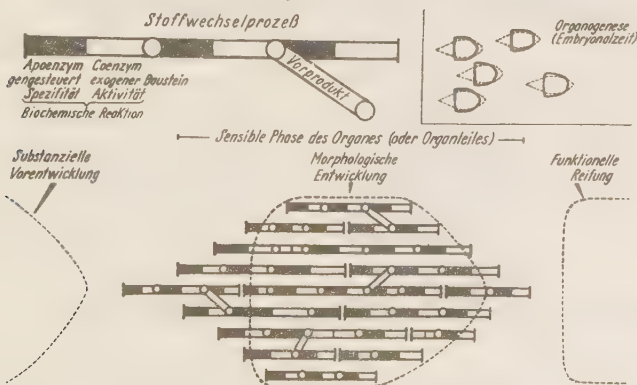


Abb. 1 Schematische Darstellung der sensiblen Phase eines Organes oder Organteiles. Die Differenzierung eines Organes wird durch zahlreiche Zellstoffwechselprozesse bewerkstelligt, deren jeder eine Kette biochemischer Reaktionen darstellt. Eine solche Reaktion oder Reaktionskette kann zu verschiedenen oder gleichen Terminen an mehreren Differenzierungsvorgängen beteiligt sein. Jede Reaktion wird durch ein spezifisches Enzym gesteuert und kann an dessen exogenem oder endogenem Bestandteil durch eine spezifische exogene Noxe oder einen Gendefekt blockiert werden, wodurch der Differenzierungsschritt gestört wird. (Thalhammer: Pränatale Erkrankungen des Menschen 1967)

Die neuen Erkenntnisse exogen verursachter pathologischer Vorgänge im pränatalen Leben brachten die Notwendigkeit einer dynamischen, physiologisch ausgerichteten Betrachtungsweise verbunden mit der morphologischen Ordnung.

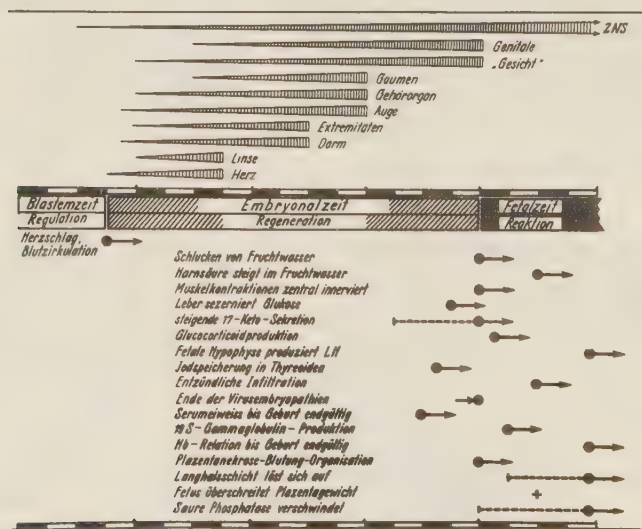


Abb. 2 Morphologische und funktionelle Entwicklung des Menschen. (Thalhammer: Pränatale Erkrankung des Menschen 1967)

Der Lebensabschnitt zwischen Konzeption und Geburt, die pränatale Lebenszeit wird in Blastenzeit, Embryonalzeit und Fetalzeit unterteilt.

Die Blastenzeit dauert von der Befruchtung bis zum ersten Herzschlag, das ist etwa Ende der 3. Woche. Sie ist gekennzeichnet durch Ausbildung von Blastenfeldern, durch Reagieren in Form von Massenverschiebung-Regulation und durch Versorgung mittels Diffusion. Sie ändert mit dem Einsetzen der Blutzirkulation.

Die Embryonalzeit dauert von der 4. Woche bis Ende des 4. Monat. Sie ist gekennzeichnet durch Ausbildung aller großen Organe, durch Reagieren in Form von klarer Degeneration und Regeneration und durch Versorgung mittels Blutzirkulation; sie wird durch wesentliche physiologische Umstellungen beendet, die um das Ende des 4. Monat antreten.

Die Fetalzeit dauert vom 5. Monat bis zur Geburt. Sie ist gekennzeichnet durch funktionelle Reifung der Organe, durch Reagieren in Form genereller, koordinierter Aktionen zahlreicher Organe, durch Reaktion und durch Einsetzen der inneren Sekretion, die selbständige Regulationsvorgänge im postnatalen Sinne ermöglicht.

Da der Embryo gegenüber einem pathogenen Agens zugleich empfindlicher ist als der mütterliche Organismus, führen im allgemeinen nur wenig pathogene Agentien, die im mütterlichen Organismus keine, oder eine nur unbedenkende krankmachende Wirkung entfalten, zu embryonalen Störungen überlebender Früchte. Stärker pathogene Noxen führen zum Tode des Embryo, d. h. zum Abortus, vorausgesetzt, daß sie auf Grund ihrer Eigenschaft bis zum Embryo vordringen können.

Die Frucht kann ihre Stoffwechselbedürfnisse nicht ohne Rücksicht auf den mütterlichen Organismus, sondern nur in bestimmten Relationen zum mütterlichen Eigenbedarf befriedigen. Dies hat zur Folge, daß der Embryo bereits durch Mangelsituationen schwer geschädigt werden kann, die beim Mutterindividuum noch keine, oder keine wesentliche Störungen verursachen.

Prinzipiell kann jede Schädigung des Embryo in pränatalen Tod, d. h. Abortus, oder eventuell Totgeburt, in Defektheilung in Form von Bildungsfehlern oder embryonalen Schäden oder in pränataler Dystrophie ausgehen. Abortus, Totgeburt, Bildungsfehler und pränatale Dystrophie aus embryonaler Ursache sind daher nur graduell verschiedene Resultate eines Geschehens, wobei Bildungsfehler meist nur in einem schmalen Intensitätsbereich der Schädlichkeit vorkommen und daher bei weitem die seltenste der möglichen Folgen embryonalen Krankseins sind.

C. Das klinische Bild der Rötelnembryopathie

Die ausgedehnte Rubeolenepidemie von 1964 in den USA, in deren Verlauf viele geschädigte Kinder geboren wurden, gestattete nicht nur mit den neuen Methoden nach dem Virus zu forschen, sondern ermöglichte auch eine genaue klinische Untersuchung der Kinder.

Das klinische Bild der R.E.P. ist bei voller Ausbildung ein recht charakteristisches Syndrom, bestehend aus mentaler Retardation oft bei Mikrozephalie, Katarakt oft bei Mikrophtalmie, Taubheit und konnatalem Vitium.

Etwa die Hälfte aller Kinder ist mental retardiert und wiederum etwa die Hälfte von diesen ist mikrozephal. Die Hirn-atrophie, die der Mikrozephalie zugrunde liegt, geht nicht selten mit Hydrozephalus externus ausnahmsweise auch internus einher. Der funktionelle Defekt betrifft vor allem die psychischen, weniger die intellektuellen Leistungen. Motorische Ausfälle, wie Spastizität oder Athetose sind sehr selten, oder fehlen überhaupt. Man kann hier die Hypothese aufstellen, daß durch so frühe Schädigung die tiefsten als erste ausgebauten Schichten der nervösen Funktion gestört werden, während später aufgebaute Schichten für die extrapyramidale und pyramidale Motorik ungeschädigt sind. Dafür würde wohl auch die relativ geringe intellektuelle aber stärkere psychische Störung bei relativ starker Hirnatrophie sprechen, die sehr viel Fälle aufweisen.

Die Katarakt der R.E.P. ist eine Kernkatarakt, die aber gewöhnlich bis zur vollständigen Trübung fortschreitet. Die Linsen-trübung ist kombiniert mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Kleinheit des ganzen Auges, einer Mikrophtalmie.

Abb. 3 Katarakt kombiniert mit Mikro-
phthalmie bei Rötelnembryopathie (Universi-
täts-Kinderklinik Erlangen Direktor:
Prof. Dr. A. Windorfer)





Abb. 4 Mikrophthalmie links, Pseudogliom rechts
bei Rötelnembryopathie; Wilmstumor
(Universitäts-Kinderklinik Erlangen)



Abb 5 Anophthalmie rechts; fehlende Anlage der rechten
Kieferhöhle; angeborener Herzfehler bei Rötelnembryopathie
(Universitäts-Kinderklinik Erlangen)

Im Augenhintergrund wurde bei einem Teil der ophtalmoskopierten Fälle eine Atrophie der Chorioretina gefunden. Bei anderen, auch bei sonst normalen Augen, bestand eine Pseudoretinitis pigmentosa. Diese Veränderung findet sich auch bei Rubeolen in der Fetalzeit. Bei den Augensymptomen wird gewöhnlich auch das sogenannte digito-okuläre Phänomen (Franceschetti), das schon Swan beschrieben hatte, angeführt. Es handelt sich dabei aber nicht um ein eigentliches Augensymptom, sondern um eine bei den verschiedenen schweren pränatalen Zerebralschäden zu beobachtende Stereotypie.



Abb. 6 Digito-okulares Phänomen von Franceschetti. Rechts: "Hochziehen des Oberlides"; links: Eindrücken der Finger in die Orbita (oben), Fächerbewegung unten. (Fanconi: Lehrbuch der Pädiatrie 1967)

Die Taubheit ist eine Innenohrentaubheit. Sie ist immer partiell, leicht bis schwer, nie aber total, bietet also Möglichkeiten für Hörhilfen. Der Hörverlust ist in den tiefen Lagen, die - was wesentlich ist - bekanntlich in der Cochlearspitze wahrgenommen werden, größer als in den hohen Lagen. Es ist aber leider in den für die Sprache wesentlichen Frequenzen gewöhnlich bedeutend.

Der selbe Prozeß wie in der Cochlea spielt sich bei einem Teil der Fälle an den Sinnesrezeptoren der Bogengänge ab. Gleichgewichtsstörungen werden in der Kasuistik der Weltliteratur zwar nicht sehr häufig erwähnt, aber auch hier muß man bedenken, daß es sich meist um Säuglinge und Kleinkinder, noch dazu oft um mental retardierte handelt. Diese Störungen dürften auch daher häufiger sein, als es nach der Literatur scheint.

Konnnatale Vitien sind das vierte Hauptsymptom, das ebenfalls bei rund der Hälfte der R.E.P. vorkommt. Die Art der Herzfehler ist nur bei einem Teil der Publikationen näher definiert. Danach scheint Ductus Botalli persistens bei weitem vorzuherrschen (58 % bzw. 68 % nach Campell bzw. Rutstein und Mitarb.), gefolgt von Vorhofseptumdefekt bzw. Ventrikelseptumdefekt. Tiefergreifende Störungen der Herzbildung werden unter 700 von Thalhammer ausgewerteten Rubeolenembryopathien zumindest nicht erwähnt.

Ductus arteriosus Botalli	74	58,1 %
Ventrikelseptumdefekt	27	18,0 %
Vorhofseptumdefekt	10	6,6 %
Fallot'sche Tetraide	11	7,2 %
Stenose der valvula pulmonalis	9	5,9 %
Andere Formen	5	4,6 %
Zahl aller Fälle	136	100 %

Tab. 2 Untersuchungen von Campell über die Bedeutung von Rubeolen in der Ätiologie konnataler Herzmißbildungen.

Ein sehr häufiges, aber zu wenig beachtetes Symptom bei R.E.P. sind Defekte an den Milchzähnen. Bei rund der Hälfte der Kinder mit Virusembryopathie brechen die Milchzähne deutlich verspätet durch, bei etwa einem Drittel sind die Zähne, und zwar ganz überwiegend die oberen Schneidezähne, deutlich hypoplastisch. Die Zahnhypoplasie betrifft gewöhnlich symmetrische Zähne im selben Kiefer. In etwa 10 % aller Fälle fehlen einzelne Zähne vollständig. Solche Aplasien betreffen am häufigsten die unteren lateralen Schneidezähne.

Mindestens zwei Drittel der Kinder kommen mit Geburtsgewichten unter 2 501 g zur Welt, aber nur ein Viertel dieser Untergewichtigen ist wirklich vor dem Termin geboren.

Ein anderes unspezifisches, aber sehr häufiges Symptom sind die bei solchen Kindern bestehenden Fütterungsschwierigkeiten. Die Kinder trinken langsam, ungeschickt oder sind überhaupt noch nicht in der Lage zu saugen.

Diese Schwierigkeiten betreffen nicht nur Kinder mit Untergewicht, sondern auch Normgewichtige. Diagnostisch wertvoll ist, daß die Fütterungsschwierigkeiten oft, besonders bei normalgewichtigen Kindern, die Aufmerksamkeit erregen, bevor die zerebrale Schädigung erkennbar ist.

Ein praktisch bedeutungsloses, theoretisch aber höchst interessantes Symptom sind schließlich abnorme Hautleistenmuster, wie sie jüngst von Achs und Mitarb. bei einer Reihe von R.E.P. beschrieben worden sind. Das Hautleistenmuster galt zunächst als ausschließlich genetisch gesteuertes Merkmal. Die Feststel-

lung abnormer Hautleistenmuster bei Rubeolenembryopathien zeigt aber nun, daß dieses genetisch gesteuerte Merkmal, ebenso wie viele andere genetisch gesteuerte Entwicklungen, ebenfalls exogen beeinflusbar sind, wenn die "Beeinflussung", die Noxe zur rechten Zeit einwirkt.

Es ist richtig und angezeigt, den Zusammenhang zwischen einer mütterlichen Viruserkrankung und einer ungewöhnlichen angeborenen Störung bei einem Kind, das keines der vier Hauptsymptome aufweist, abzulehnen. Ebenso sind Fälle zu behandeln, bei denen wohl ein Hauptsymptom besteht, dieses aber auch mit der ungewöhnlichen Störung häufig kombiniert ist, z. B. Herzfehler bei Mongolismus. Auch jene Fälle lassen sich ausscheiden, bei denen die Viruserkrankung so spät in der Gravidität eintrat, daß sie die angeborene ungewöhnliche Störung aus embryologischen Gründen nicht mehr verursachen konnte.

Hat man dies alles berücksichtigt, so bleibt unter den Fällen der Weltliteratur eine kleine Anzahl der seltenen, d. h. ungewöhnlichen Erscheinungen übrig. Thalhammer fand unter 700 verwertbaren Virusembryopathiesyndromen 7mal Kryptorchismus, 7mal Hypospadie, 4mal Spina bifida occulta, 3mal Gaumenspalten, 3mal Klumpfuß, 2mal Bildungsfehler des äußeren Ohres und je einmal Polydaktylie, Syndaktylie, Sternalspalte, Rippenfusion, Fusion von Ulna und Radius und Bildungsfehler an Händen und Füßen.

D. Die Rötelnembryopathie USA 1964

Im Verlaufe des Winters und des Frühlings 1964 wurden die USA von einer ungeheueren Rötelnepidemie heimgesucht. Nach einer persönlichen Mitteilung von Apgar wurden im Verlaufe der Epidemie über 30 000 Feten verloren oder mit Abnormitäten geboren.

Die große Rötelnepidemie in den USA hat erlaubt einige neue Tatsachen festzustellen:

- a. Der Foetus einer mit Röteln infizierten Mutter kann an einer chronischen Virose erkranken, so daß das Neugeborene bis späte Säuglingsalter (14 Monate) Virusträger ist und Ärzte und Personal anstecken kann.
- b. Auch Gesundgeborene infizierter Mütter können Virusträger sein.
- c. Außer den erwähnten vier Hauptsymptomen (mentale Retardation, Katarakt, Taubheit, konnatale Vitien) gibt es eine schwere Form der kongenitalen Rötelninfektion.

Die tiefgreifenden Unterschiede zwischen den bisher bekannten R.E.P. und den aus dieser stammenden lassen es geraten erscheinen letztere von ersteren getrennt zu beachten.

Da kurz vor der Epidemie durch Weller und Neva sowie Parkman und Mitarb. die Möglichkeit geschaffen worden war, daß Rubeolen-virus relativ einfach in Gewebskulturen zu isolieren und dadurch auch Antikörperbestimmungen möglich geworden waren, konnten bei dieser großen Epidemie auch interessante biologische Feststellungen gemacht werden.

Die Rubeolenembryopathie USA 1964 unterschied sich nach den Beschreibungen von Cooper und Mitarb., Korones und Mitarb., Rudolph und Mitarb., sowie Sever und Mitarb. von dem bisher bekannten Bild vor allem durch eine vorliegende generalisierte thrombopenische Purpura, Abnahme der Megakaryocyten im Knochenmark, Hepatosplenomegalie, schwerem Ikterus vom Typ einer angeborenen Hepatitis. Gelegentlich wurden auch Fälle mit progressiver Nekrose des Myokards und interstitieller Pneumonie beobachtet. Schließlich wurde eine ungewöhnlich hohe Neonatalmortalität festgestellt.

Diese oben angebrachten Merkmale sind so eindeutig, daß sie bis 1964 bei tausenden Fällen unmöglich hätten übersehen werden können. Sie scheinen uns das Außerordentliche der R.E.P. USA 1964 zu beweisen. Zu diesen Merkmalen kommen noch drei ebenfalls bisher nicht beschriebene, nämlich eine große vordere Fontanelle, eine aus streifenförmigen Aufhellungen und fleckigen Verdichtungen bestehende ausgeprägte Strukturanomalie der Knochen, besonders der distalen Femur und proximalen Tibiametaphyse bei völlig normalem Diaphysen, sowie einer generalisierten Lymphadenitis. Die Veränderungen langer Röhrenknochen fand Rudolph in 21 % der Fälle mit "klassischem" Syndrom. Obwohl die Knochenveränderungen sehr auffällig erscheinen, wurden sie bei Fällen vor 1964 übersehen, wie Fälle von Mellin zeigen, deren 1951 und 1955 aufgenommenen Röntgenbilder nun nachbefundet wurden.

Die Knochenveränderungen entwickeln sich schon früh im pränatalen Leben, wie ein 18 Wochen alter Fetus zeigte, und bestehen in einer Störung der Bildung und Verkalkung des osteoiden Gewebes der Metaphysen. Ähnliche Veränderungen wurden bisher nur von Sacrez und Mitarb. bei angeborener Zytomegalie gefunden.

Das Gesamtbild des "erweiterten Rubeolenembryopathie-Syndroms" (Thalhammer) USA 1964 ließ zunächst an eine Superinfektion mit Hepatitis B Virus denken, (d. h. Koinzidenz von R.E.P. und angeborener Hepatitis) da Gammaglobulin Gabe im Falle von Röteln im I. Trimenon bei einer medizinisch so aufgeklärten und therapietreuen Population sehr naheliegend war. Cooper und Mitarb. stellten jedoch fest, daß nur 7 Mütter ihrer 58 Purpurafälle Gammaglobulin erhalten haben.

E. Die pathologische Histologie und Anatomie der Rötelnembryopathie

Töndury hat insgesamt 74 menschliche Keimlinge mit Rubeolen der Mütter in der Frühschwangerschaft histologisch untersucht. Unter den 74 Keimlingen waren 50 mehr oder weniger stark geschädigt.

Die Hirnbefunde waren schwer zu interpretieren. Grobe Mißbildungen wurden nicht beobachtet. Immer handelte es sich um unspezifische Erscheinungen, vor allem von Blutungen in die Meningen und das Ventrikelsystem, seltener und in geringer Ausdehnung in das Nervengewebe selbst. Zeichen einer Reaktion des embryonalen Organismus fehlen. Die Störung trifft vor allem die in lebhafter Teilung begriffenen Zellen der Matrix und muß zu einer Reduktion der Hirnmasse führen. Dies konnte durch Messungen an 8 Hirnen von Rubeolenembryopathien schon in frühen Stadien objektiviert werden.

Die Linsen der histologisch untersuchten Keimlinge waren in einem großen Prozentsatz mehr oder weniger schwer geschädigt und zeigten 25 und mehr Tage nach Ausbruch der Röteln bei den Müttern ein typisches Schädigungsmuster. Sie waren kleiner als normal und gelegentlich mit einem Mikrophthalmus verbunden. Die aus den hinteren Epithel des Linsenbläschens entstandenen Fasern waren aufgelöst und bildeten eine homogene, schwer schneidbare Masse mit gelegentlich eingelagerten pyknotisch geschrumpften Zellkernen. An das zerfallene Linsenzentrum schlossen sich sekundäre Fasern, die ebenfalls Auflösungserscheinungen erkennen ließen. Nur die äußerste Schicht bestand aus normalen Fasern. Der Zerstörungsprozeß der Linsenfaseru schreitet also von innen nach außen vor und erfaßt mehr und mehr Fasern.

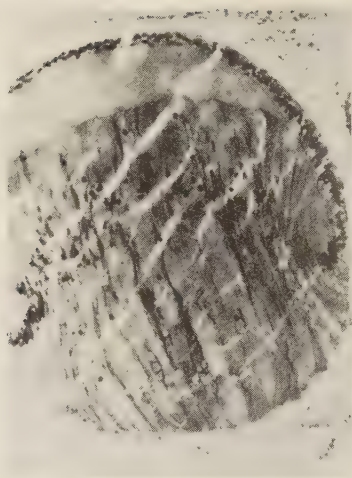


Abb. 7 a Längsschnitt durch die Linse eines Embryo (Alter: 66 Tage post menst.). Große subepitheliale Blase mit homogener Masse gefüllt, die aus Linsenfasern stammt. Diese sehen z. T. wie leere Schläuche aus, z. T. enthalten sie hyaline Tropfen. Unregelmäßige Verteilung der Linsenfaserkern (schwarz). (Töndury: Embryopathien 1962)

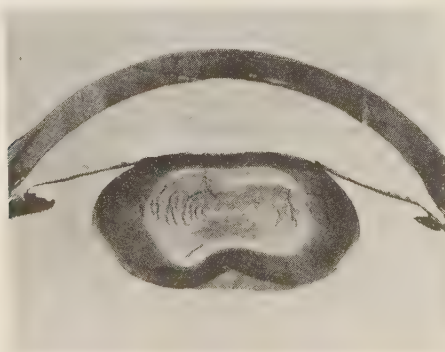


Abb. 7 b Schnitt durch die vorderen Teile des rechten Bulbus eines Kindes. (49 cm, Geburt am errechneten Termin). Linse abgeplattet, kleiner als normal. Zerfallenes Zentrum, Ansammlung von Faserinhalt unter der Kapsel. (Töndury: Embryopathien 1962)

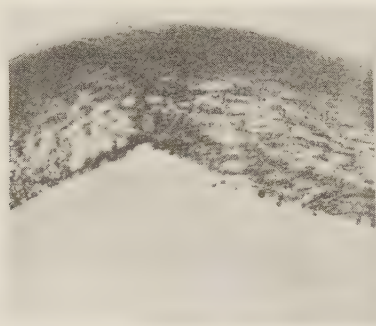


Abb. 7 c Ausschnitt bei stärkerer Vergrößerung. Beachte das Austropfen der Linsenfasern (Töndury: Embryopathien 1962)

Zweimal bei 32 Fällen mit Augenschädigungen fand Töndury eine ganz atrophische, abnorm dünne Iris, die so kurz war, daß sie die äußere Circumferenz der Linse kaum zu decken vermochte. In 4 Fällen war das Irisepithel mit der Linsenkapsel verklebt. Eine solche Situation gibt den Aufschluß über die Ursache des von verschiedenen Klinikern beobachteten Glaukoms bei Kindern mit dem Rubeolensyndrom. Unter 12 von Korones und Mitarb. untersuchten Kindern mit Rötelnkatarakt litten 2 an einem Glaukom.

Die Veränderungen am Innenohr stellen sich bei jungen Embryonen als Degeneration der basalen Zellen des Ductus cochlearis dar. Bei älteren Feten finden sich schwere Veränderungen an der Membrana vestibularis und an der Stria vascularis, die bis zum Kollaps des Ductus cochlearis führen können.

Abbildungen von Schädigungen des Innenohres nach Rubeolen der Mutter in Schwangerschaft (Töndury: Über den Stand der heutigen Kenntnis der Embryopathia rubeolica 1966)



Abb. 8 a Schnitt durch die Cochlea eines Embryo von 25 mm (51 Tage alt), 16 Tage nach Ausbruch der Rubeolen. Cochlea knorpelig, normal entwickelt, perilymphatische Räume noch nicht entwickelt. Zerstörung des Epithels des Ductus cochlearis am Übergang der Grund- in die Mittelwindung (Pfeil)



Abb. 8 b Ductus cochlearis eines normalen Neugeborenen. 1 Stria vascularis, 2 Membrana vestibularis, (Reissner), 3 Membrana basalis mit Organon Corti

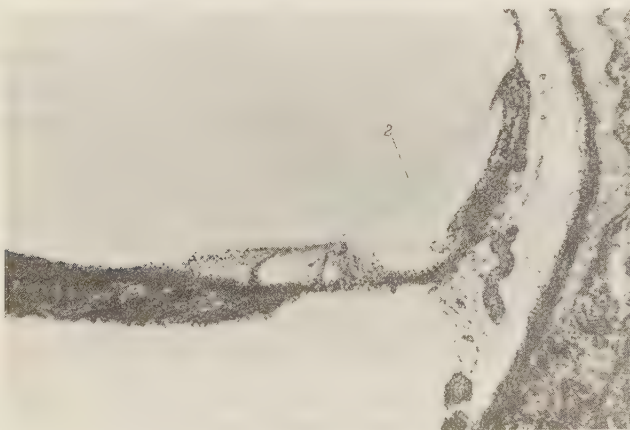


Abb. 8 c Ductus cochlearis bei einem Neugeborenen mit dem Gregg'schen Syndrom. Beachte die Impression der Membrana vestibularis (2) und die starke Gefäßfüllung



Abb. 8 d Ductus cochlearis eines 2 1/2 Monate alten Mädchens. Die Lichtung ist bis auf einen kleinen Überrest verschwunden. Die verdickte Membrana vestibularis ist mit der Stria vascularis (1) und dem Cortischen Organ verklebt.

Pathologisch-anatomisch und pathologisch-histologisch werden bei den röteln geschädigten Keimlingen Herzwandschädigungen vorgefunden, die als Myokardnekrosen interpretiert werden.

Abbildungen von Myokardnekrosen bei Keimlingen, die 24 bzw. 28 Tage nach Ausbruch der Rubeolen bei der Mutter (8. Woche) fi-
xiert wurden. (Töndury: Über den Stand der heutigen Kenntnis
der Embryopathia rubeolica 1966)

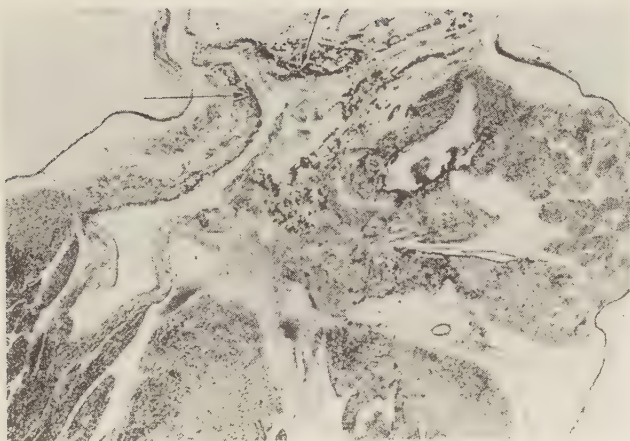


Abb. 9 a Übersicht. Beachte die Nekrosen, die sich auf die beiden Vorhöfe konzentrieren und als dunkles Band sich abheben (Pfeile)

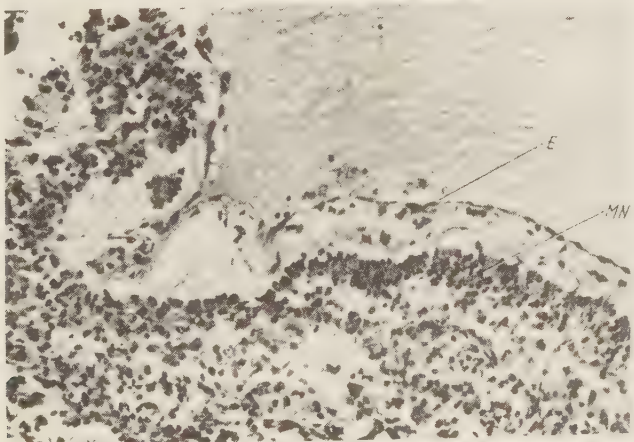


Abb. 9 b Myokardnekrosen in der Wand des linken Vorhofes: stark geschrumpfte, hyperchromatische Zellkerne in geschrumpften, intensiv gefärbten Muskelzellen (MN). Endokard (E) durch Exsudat von der Unterlage abgehoben.

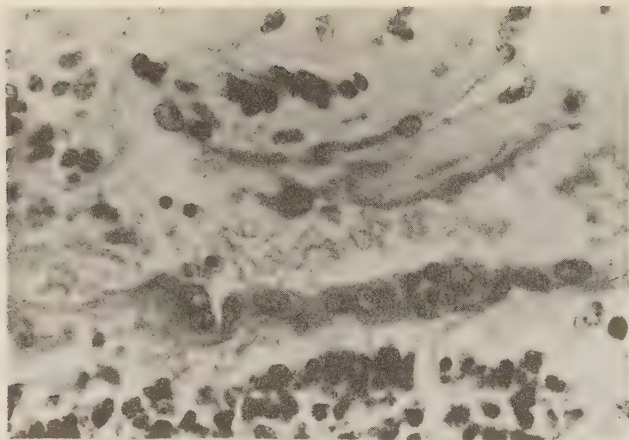


Abb. 9 c Veränderungen des Endokard. Abrundung und Schwellung der Zellkerne, die oft ein Einschlusskörperchen einschließen, Verlust der Zellgrenzen und beginnende Desquamation. Subendokardiale Muskelzellnekrosen.

Wie die Abb. 9 a zeigt liegen die Nekrosen subendokardial und bilden ein zusammenhängendes Band, das im linken Vorhof und im Umkreis des Foramen ovale besonders breit sein kann. In der Ventrikelwand und im Septum interventriculare wurden nur in seltenen Fällen ausgedehnte Herde vorgefunden. Das Schädigungsfeld ist ganz charakteristisch (Abb. 9 b). Die Zellkerne werden hyperchromatisch oder vacuolär und sind deutlich von normalen Kernen zu unterscheiden. Nekrotische Muskelfasern enthalten pyknotische Zellkerne von rundlicher, länglicher oder bizarrer Form, das Sarkoplasma sieht wie gekocht aus. Eine Reaktion der Umgebung fehlt, was verständlich ist im Hinblick auf die Tatsache, daß der menschliche Fetus erst gegen Ende der Schwangerschaft zu entzündlichen Reaktionen fähig ist. Auch das Endokard kann verändert sein. Seine Zellkerne schwellen an, runden sich ab, die Zellgrenzen verschwinden. Das Endokardium wird in ein Syncytium umgewandelt und bruchstückweise abgestoßen (Abb. 9 c).

Der Prozeß in den Vorhöfen und den Septen ist besonders ausgeprägt. Es ist also verständlich, daß eine so veränderte Herzwandung nicht die Proliferationspotenz aufbringt, um einen morphologischen Entwicklungsschritt zu vollziehen d. h. z. B. ein Septum verschlußfähig zu machen bzw. zu schließen. Töndury konnte auch Ablösung umfangreicher, nekrotisch gewordener Myokardteile und Embolie dieses Materials in verschiedene kleine Arterien, insbesondere der Kopfregion zeigen, und hält daher die Entstehung z. B. eines Ventrikelseptumdefektes durch Zerfall eines schon vorhandenen Septums für möglich.

F. Die Pathogenese der Virusinfektion des menschlichen Embryo bei Rötelnembryopathie

Die ersten Untersuchungen zur Klärung der Frage von Pathogenese der Infektionsmodus und des Infektionsweges des Keimlings wurden 1940 von K. Anderson durchgeführt. Anderson untersuchte die Pathogenese der Infektion von Hühnerkeimlingen mit dem Erreger des Herpes simplex virus.

Hess (1914) infizierte Rhesusaffen mit Blut von Patienten, das innerhalb von 24 Stunden nach Ausbruch des Rötelnexanthem entnommen worden war.

Habel (1942) erreichte dasselbe mit defibriniertem Blut, entnommen innerhalb von 12 Stunden.

Damit wurde die Virämie bei Röteln bewiesen.

Es konnte auch festgestellt werden, daß das Virus aus dem mütterlichen Blute durch das Epithel der Chorionzotten in die kindlichen Blutgefäße eindringt, wo es zuerst mit den Endothelzellen reagiert. Der Infektion des Embryonalkörpers geht immer die Erkrankung des Chorions voraus.

Die hochgradige Empfindlichkeit der Endothelzellen ist die Voraussetzung für die Verschleppung einer Virusinfektion der Chorioallantoismembran in den fetalen Körper.

Das Rötelnvirus, das aus dem Blute bereits 6 - 7 Tage vor Erscheinung des Exanthem isoliert werden konnte, verschwindet kurz nach Ausbruch des Ausschlages wieder daraus (lese später), d. h. die Virämie dauert 7 - 8 Tage. In dieser Zeit kommt es zur hämatogenen Aussaat des Erregers, der in den Chorion gelangt und das Chorionepithel befällt.

Sorgfältige Untersuchungen von Töndury erlaubten uns genaue Hinweise auf die Eintrittspforte und die Propagation des Virus zu besitzen.

Ausgehend von der Annahme, daß das Virus aus dem erkrankten Chorion auf dem Blutwege in den Embryo verschleppt wird, hat Töndury sein besonderes Augenmerk auf das Verhalten der Choriongefäße gerichtet. Ganz deutlich sind die Veränderungen auf der Abb. 10 a wiedergegeben und zu erkennen. (siehe S. 28)

Hier weist die Vene über eine längere Strecke eine ausgesprochene Endothelschädigung. Der eosinophile, granulierten Embolus enthält mehrere pyknotische Zellkerne, und stand im Moment der Fixation im Begriffe, sich von der Venenwand abzulösen. Bei

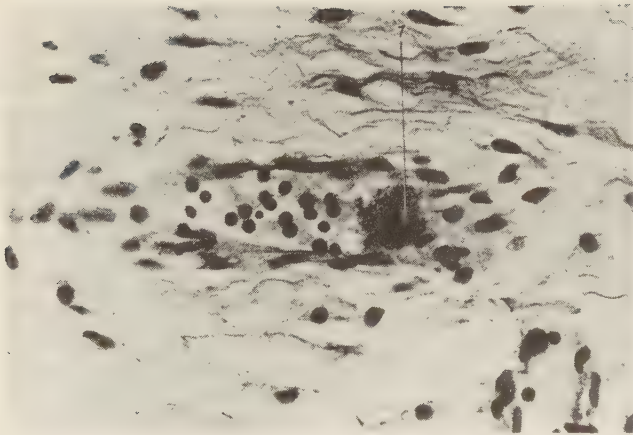


Abb. 10 a Kleine Vene aus einer Chorionzotte mit eingelagertem größerem Embolus (1) und pyknotischen Endothelzellkernen (Töndury: Über den Stand der heutigen Kenntnis der Embryopathia rubeolica 1966)

diesen embolusartigen Gefäßeinschlüssen handelt es sich nach Töndury um abgestoßenes nekrotisches Material, das sehr wahrscheinlich Viruspartikelchen enthält und aus dem Chorion über die Vena umbilicalis in den Embryonalkörper verschleppt wird. Es gelang auch Töndury die Verschleppung aus den Chorionvenen in die Vena umbilicalis und das Arteriensystem des Embryo Schritt für Schritt zu verfolgen, was wir auf der Abb. 10 b sehen können. (siehe S. 29)

Die Infektion befällt primär das Endokard im linken Atrium, von hier erfolgt eine haematogene Aussaat. Die verschiedenen Organe (Linse, Innenohr, Herz) werden befallen.

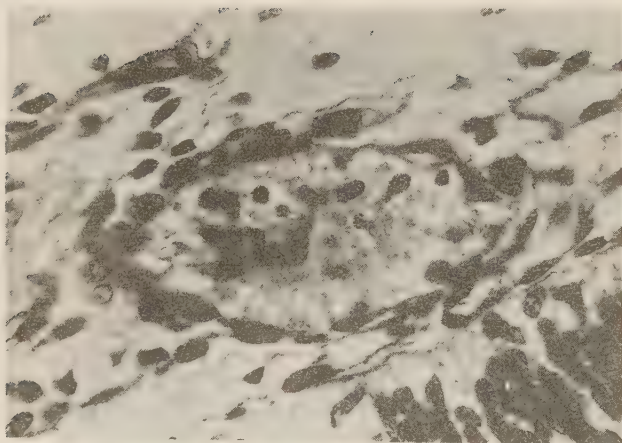


Abb. 10 b Kleine Hirnvene mit verschlepptem Embolus in ihrer Lichtung. Die beiden Bilder 10 a, 10 b stammen vom gleichen Embryo, der 12 Tage nach Ausbruch der Rubeolen bei der Mutter fixiert wurde. (Töndury: Über den Stand der heutigen Kenntnis der Embryopathia rubēolica 1966)

Eine Virusinvasion in Organzellen kann aber auch ganz inapparent bleiben, und unter Umständen erst nach Geburt zu Läsionen führen (R.E.P. USA 1964). Gleichzeitig konnte der Nachweis erbracht werden, daß virusbedingte Schädigungen in den meisten Fällen bei sorgfältiger mikroskopischer Untersuchung der Embryonen nachweisbar sind, auch dann, wenn äußerlich keine auffallende Mißbildungen erkennbar sind. Töndury konnte zeigen, daß in den von ihm untersuchten Fällen stets mikroskopisch schwere Veränderungen in den Organen der Feten nachweisbar waren, obgleich diese äußerlich keinerlei Veränderungen aufwiesen.

G. Diagnose. Nachweis und Isolierung des Rubeolenvirus

Die Diagnose der Rubeolen ist im allgemeinen leicht. Der Schwierigkeiten wird man sich aber oft genug bewußt:

- a. wenn man bei einer sporadisch erkrankten schwangeren Frau die Diagnose mit letzter Sicherheit stellen muß,
- b. wenn man bei einer schwangeren Frau ohne typischem Exanthem während einer Rötelnepidemie die Diagnose mit letzter Sicherheit stellen muss,
- c. wenn eine Mutter, die bereits vor der Schwangerschaft an Röteln erkrankt war und selber bereits immun geworden ist, während einer Schwangerschaft nochmals symptomlos reinfiziert wird und so als Überträgerin des Virus auf die Leibesfrucht dienen kann (Engelhart, Schick).

Im Zeitraum von 1952 bis 1964 wurden in Zagreb 10 000 Fälle von Röteln registriert. (Vodopija) Es wurden besonders Kinder befallen. Der Jahreszeitgipfel fiel typisch für Rubeolen auf die Frühlingsmonate April, Mai und Juni. Nach einer Epidemie im Jahre 1962 trat noch eine Epidemie im Frühling 1963 ein, wobei nochmals die gleichen Schulklassen und sogar die gleichen Kinder betroffen wurden. Daraus wird geschlossen, daß entweder keine Dauerimmunität entsteht, oder, daß verschiedene Erregerstämme existieren,

- d. wenn eine schwangere Frau Gammaglobulin erhalten hat, das ein subklinisches Krankheitsbild erzeugen kann, vor der Virämie nicht schützt und den Keimling schädigen kann (Green).
- In solchen Fällen kann die virologische und serologische Diagnostik sehr große Dienste leisten.

Wir verdanken den ersten Nachweis des Rubeolenvirus zwei Arbeitsgruppen, die unabhängig voneinander und unter Verwendung von zwei verschiedenen Methoden vorgegangen sind. Es waren Weller und Neva, Parkman und Mitarb. 1962. Die beiden Arbeitsgruppen haben den isolierten Virusstamm untereinander vertauscht und ein übereinstimmendes Verhalten gefunden.

Weller und Neva haben das Vorhandensein von Viren auf direktem Wege nachgewiesen und zwar auf Grund seiner cytopathischen Wirkung auf die Zellen primärer menschlicher Amnionkulturen.

Parkman und Mitarb. verwendeten eine indirekte Methode, die sogenannte Ausschlußmethode. Sie inokulierten Nierenzellkulturen grüner afrikanischer Affen mit Rachenflüssigkeit oder Sera von Rekruten in der akuten und Rekonvaleszentenphase. Eine cytopathische Wirkung wurde nicht beobachtet. 7 - 14 Tage nach der Inocultation wurden die Kulturen mit dem Echovirus-11 superinfiziert. Die Zellen sprachen auf die Superinfektion nicht an, d. h. das Rubeolenvirus hat die Fähigkeit mit anderen Viren zu interferieren. Ausbleiben des Interferenzeffektes in den Kulturen, die mit einer Virus-Serum-Mischung infiziert worden war, wurde als Beweis für die Neutralisierung des Rubeolenvirus durch Antikörper angesehen. Bei der serologischen Diagnose wichtig ist der Titeranstieg der neutralisierenden Antikörper.

Rötelnantikörper sind bereits am 3. Tage der Krankheit nachweisbar. Ihr Titer steigt im Verlauf der weiteren Tage an. Die maximale Titerhöhe wird nach 2 - 5 Wochen erreicht. Ein Anstieg der neutralisierenden Antikörper um 2 Titerstufen ist beweisend für eine frische Rötelninfektion. Es muss unterstrichen werden, daß Rötelnantikörper noch 13 Monate feststellbar sind.

Gold Salzer (1963) hat als erste einen menschlichen Embryo von 20 mm, der 10 Tage nach Ausbruch des Rubeolenexanthems bei der Mutter abortiert worden war, auf die Anwesenheit des Virus untersucht und das Virus nachgewiesen.

Die bei der großen US Epidemie 1964 durchgeführten virologischen Untersuchungen ergaben, daß das Rubeolenvirus aus Rachenflüssigkeit, Harn, Liquor sowie verschiedenen Geweben von Neugeborenen mit R.E.P. isoliert werden kann und dort bis 13 Monate nachweisbar bleiben kann.

H. Häufigkeit der Rötelnembryopathie

Gregg und andere australische Forscher glaubten ursprünglich, mit einer fast 100 %igen Schädigungsrate des Kindes rechnen zu müssen, wenn die Mutter im Verlaufe des 2. Schwangerschaftsmonates an Röteln erkrankte, während die Gefährdung bei Erkrankung im 3. Monat auf 50 bis 35 % zurückgeht und nach dem 3. Monat kaum mehr mit einer Schädigung des Fetus zu rechnen ist.

Diese Zahlen fußen auf retrospektiven Feststellungen, d. h., die Erhebungen erfolgten vom geschädigten Kinde aus, während gesunde gebliebene Kinder gar nicht erfaßt wurden.

Nach Fanconi führt eine mütterliche Rötelninfektion in den ersten beiden Schwangerschaftsmonaten fast immer, im 3. Monat etwa in der Hälfte der Fälle zu Embryopathia rubeolaris.

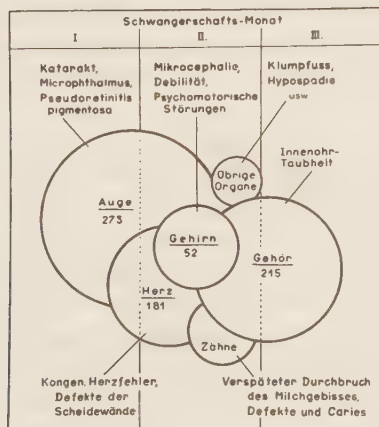


Abb. 11 Häufigkeit der einzelnen Mißbildungen nach Röteln in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten (Sammelstatistik aus der Literatur 1948). Die Größe der Kreise gibt ungefähr die Häufigkeit der betreffenden Organmißbildungen wieder. (Fanconi: Lehrbuch der Pädiatrie 1967).

Nach Ausführungen von Sever haben die während der Rötelnepidemie U.S.A. im Jahr 1964 begonnene Studien gezeigt, daß bei mehr als 10 % der Kinder, deren Mütter während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft eine Rötelninfektion durchgemacht hatten, Mißbildungen auftraten.

Die serologisch gesicherte Rötelninfektion sei bei den Frauen 16 bis 26 Wochen nach der Konzeption aufgetreten. Von den insgesamt 6 161 untersuchten Frauen seien 128 an einer klinisch nachweisbaren Rubellainfektion mit entsprechender Antikörperreaktion erkrankt. Bei 6 oder 10,3 % der 58 Kindern von Müttern mit Rötelninfektion nach Beginn des zweiten Trimenons der Schwangerschaft habe eine Embryopathia rubeolosa vorgelegen. Außerdem habe bei 4 Kinder der Verdacht auf Rötelnembryopathie bestanden. In zwei Fällen habe es sich um eine Totgeburt gehandelt und in einem Fall wurde eine Schwangerschaftsunterbrechung durchgeführt.

Diese Feststellung zeigt deutlich, wie notwendig es ist, häufige Kontrolluntersuchungen bei Kindern von Müttern mit einer Rötelninfektion im zweiten Trimenon der Schwangerschaft durchzuführen. Obwohl die schon im Säuglingsalter nachweisbaren Defekte in der Regel nicht so auffallend sind wie bei Neugeborenen nach einer Rötelninfektion der Mutter während der ersten drei Monate der Schwangerschaft, können sich daraus schwere Mißbildungen entwickeln.

Die von Sever angeführten Ergebnisse stützen sich auf klinische und laboratoriumsdiagnostische Befunde der an Röteln erkrankten Mütter sowie deren Kinder, die im Rahmen einer pädiatrischen Längsschnittstudie bis zum 4. Lebensjahr unter Beobachtung standen.

Zum Ausschluß möglicher Anomalien wurden die Neugeborenen während der ersten Lebenstage genau untersucht und beobachtet und dann nach 4, 8 und 12 Monaten entsprechende Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Spezielle Sprach-, Wortbildungs-, Gehörtests wurden erst im Alter von drei Jahren vorgenommen.

Das Kriterium für die Diagnose einer R.E.P. sei dann erfüllt gewesen, wenn zwei oder mehr Symptome der R.E.P. nachgewiesen wurden, sowie der Nachweis von Virusmaterial und eines konstant erhöhten Antikörpertiters nach dem vierten Lebensmonat.

Weitere Hinweise auf die Gefahren einer während des zweiten Schwangerschaftstrimenons durchgemachten Rötelninfektion hatten sich aus Untersuchungen an Frauen ergeben, bei denen serologisch 13 bis 26 Wochen nach der Konzeption eine subklinisch verlaufende Rötelninfektion nachgewiesen werden konnte. Bei zwei von 14 Neugeborenen habe der Verdacht auf eine R.E.P. bestanden. In einem Fall seien die motorischen Funktionen des Kindes 1 Jahr nach der Geburt deutlich verzögert gewesen, und in dem anderen Fall habe eine geistige und motorische Retardation vorgelegen.

Prospektive Statistiken kommen zu einem anderen Ergebnis. Die Prozentsätze sind niedriger. Prospektive Untersuchungen gehen von der erkrankten Schwangeren aus. Es wird der Schwangerschaftsverlauf verfolgt und dann das Neugeborene auf eventuell vorhandene Schädigungen gleich nach der Geburt und nach einem Jahr untersucht. Selbstverständlich werden Aborte, Früh- und Totgeburten ärztlich registriert.

Schwangerschafts- woche bei Ausbruch der Röteln	Anzahl der Fälle	Anzahl der Lebend- geburten	Fetaler Tod	
			Zahl	%
1 - 4	10	5	5	50,0
5 - 8	41	20	21	51,2
9 - 13	53	42	11	20,8
14 - 26	133	129	4	3,0
27 - 40	57	56	1	1,8
Total	294	252	42	
Mittel				14,3

Tab. 3 Frequenz der Todesfälle unter den Feten, gegliedert nach Schwangerschaftswochen bei Ausbruch der Röteln. (Siegel und Greenberg 1961).

Die Frequenz der R.E.P. hängt von vielen Faktoren ab:

- a. Epidemien, was mit einer gesteigerten Virulenz der betreffenden Viren im Zusammenhang stehen dürfte,
- b. Röteln der Schwangeren ohne Exanthem, was zu Folge hat, daß die Neugeborenen, bzw. Aborte, Früh- und Totgeburten auf Rubeo-
lenschädigungen nicht verdächtig und auch nicht untersucht werden,
- c. eine Mutter, die bereits vor der Schwangerschaft an Röteln erkrankt war und selber bereits immun geworden ist, kann während einer Schwangerschaft nochmals symptomelos reinfiziert werden und so als Überträgerin des Virus auf die Frucht dienen. Das kann auch die Folgen haben, daß das Neugeborene bzw. ein Abort, Früh- oder Totgeburt auf Röteln-schädigungen nicht verdächtig und folgedessen auch nicht in der Richtung untersucht wird.
- d. Manche Symptome der R.E.P., wie Taubheit, mentale Retardierung oder sogar Herzfehler können auch bei bester Untersuchungstechnik erst nach einem Jahr oder sogar später festgestellt werden.

Schwangerschafts- woche bei Aus- bruch der Rubeolen	Epidemiejahre ¹			Nichtepidemie- jahre			Ganze Beobach- tungsperiode		
	zu- sammen	normale Kinder	geschä- digte Kinder	total	normale Kinder	geschä- digte Kinder	total	normale Kinder	geschä- digte Kinder
1 - 4	3	0	3	2	2	0	5	2	3
5 - 8	13	11	2	7	7	0	20	18	2
9 - 13	25	25	0	17	17	0	42	42	0
14 - 26	80	79	1	49	48	1	129	127	2
27 - 40	36	36	0	20	20	0	56	56	0
Total	157	151	6	95	94	1	252	245	7

¹ 1955 und 1958.

Tab. 4 Vorkommen von Mißbildungen unter den Lebendgeborenen, bezogen auf die Schwangerschaftswoche bei Ausbruch der Rubeolen in Epidemie- und Nichtepidemiejahren. (Siegel und Greenberg 1960).

e. Sehr wichtig ist der Zeitpunkt der Schädigung des Embryo. Die morphologischen und physiologischen Eigenschaften der Frucht ändern sich während des pränatalen Lebens einscheinend. Dementsprechend hat eine zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung eintretende Schädigung durch Viren wesentliche Folgen für die Häufigkeit der Schädigung. Aus umfassenden Zusammenstellungen geht hervor, daß der Embryo während der 3. - 9. Schwangerschaftswoche ganz besonders empfindlich ist und deshalb leicht geschädigt werden kann. Nach der 9. Woche fällt die Kurve steil ab.

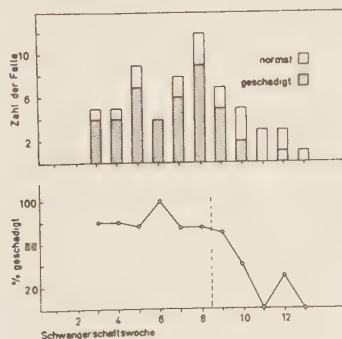


Abb. 12 Graphische Übersicht der Befunde, die an 62 Keimlingen erhoben wurden, deren Mütter in der empfindlichen Phase (3. - 14. Woche) der Schwangerschaft an Rubeolen erkrankt waren (aus Töndury 1965).

Ein Teil der Statistiken, das wissen wir bestimmt, fußt auf retrospektiven Feststellungen.

Aus diesen Gründen sind die angegebenen Prozentsätze der R.E.P. so sehr unterschiedlich. Wie schon gesagt, rechnen Gregg und Fanconi mit einer fast 100 %igen Schädigungsrate, wenn die Mutter im Verlauf des 2. Schwangerschaftsmonates an Röteln erkrankt. Zahlen von 70 - 90 % Schädigungen gehen aus einer Reihe von Statistiken hervor (Webelhoeft, Swan, Collin, Wenner und Flammer).

Ingalls (USA) gibt einen Prozentsatz von 17 % Schädigungen im I. Trimenon an, Pitt (Australien) 28 %, Lundström (Schweden) 10 %, Liggins und Phillips (New Zealand) 34 %, Lorant, Radl (Österreich) 12,5 %.

Töndury hat 74 menschliche Keimlinge mit Rubeolen der Mütter in der Frühschwangerschaft histologisch befundet. Die histologischen Befunde sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Anzahl der Keimlinge	74
Keimlinge mit pathologischen Befunden	50
Keimlinge ohne Befunde, darin eingeschlossen	
5 fragliche Befunde	24
Linsenschädigung	32
Herzschädigung	39
Linsen und Herz geschädigt	22
Skelettmuskelschaden	12
Innenohrschädigung	9
Zahnschädigung	4
Glaukom	4

Tab. 5 Übersicht über die Mißbildungen bei mütterlichen Rubeolen im I. Trimester. (Töndury: Über den Stand der heutigen Kenntnis der Embryopathia rubeolica 1966).

Am wichtigsten und umfassendsten ist immer noch die Zusammenstellung von Siegel und Greenberg, welche die Beobachtungen einer 10-jährigen Periode in New York-City verarbeiteten. Unter 5 457 Frauen im gebärfähigen Alter (15 - 44 Jahre) waren 392 im Moment des Krankheitsausbruches schwanger. Bei 20 Frauen blieb der Ausgang der Schwangerschaft unbekannt, 78 mal wurde eine Interruptio wegen möglicher Schädigung des Keimlings durch die Rubeolen der Mutter vorgenommen, so daß der Ausgang der Gravidität nur bei 294 Frauen bekannt war, und zu folgenden Resultaten führte:

1. Bezogen auf die ganze Schwangerschaft war die Absterbefrequenz unter den Feten 14,3 % (42 Aborte und Totgeburten gegenüber 252 Lebendgeburten).
 2. Nach Trimestern berechnet, kommt die besondere Gefährdung des Keimlings bei Röteln im I. Trimester klar zum Ausdruck. Die Absterbezahl betrug 35,5 %.
 3. Auf die Schwangerschaftswochen bezogen ergibt sich folgendes Bild: bei Erkrankung der Mutter in den ersten 4 Wochen starben 50 %, bei Erkrankung in der 5. - 8. Woche sogar 51 % der Keimlinge ab. Fielen Röteln in die 9. - 12. Woche, dann verminderte sich die Zahl der abgestorbenen Keimlinge auf 20,8 %.
- Nach dieser Statistik folgt, daß mindestens die Hälfte der durch Rubeolen geschädigten Keimlinge abstirbt und spontan abgestoßen wird. Berücksichtigen wir noch die 78 Fälle mit Interruptus, so wird die Zahl noch größer.

Diese Ergebnisse übereinstimmen mit den mikroskopischen Untersuchungen Töndurys (siehe Tab. 5, Seite 37).

Auch Erfahrungen von experimentellen Untersuchungen über die Viruswirkung auf den Embryo müssen herangezogen werden, wenn es darum geht, ein Urteil über das Risiko für den Keimling zu gewinnen. Aus allen Versuchen ergibt sich, daß junge Stadien hoch empfindlich sind. Kleine Dosen genügen, um die Entwicklung zu stören, zahlreiche Organanlagen werden geschädigt.

Man spricht von einer kritischen Phase. Diese liegt beim Menschen zwischen der 3. und 12. pränatalen Woche. Nach Siegel und Greenberg erwiesen sich die ersten 7 Wochen am empfindlichsten. Von 19 Schwangerschaften wurden 53 % durch den spontanen Tod des Keimlings und 26 % mit Geburt eines mißgebildeten Kindes beendet. In 21 % zeigten die Kinder keine sichtbaren Mißbildungen, waren aber unreif und wogen nur 2 500 g und weniger.

Wir finden hier also 79 % Rötelnschädigungen, wenn nicht sogar 100 %.

I. Verhütung der Rötelnembryopathie

Gründliche Kenntnisse des Problems, rechtzeitiges Erkennen der Gefahr und richtiges Handeln erlauben uns heute zumindestens einen erheblichen Prozentsatz der R.E.P. zu verhüten.

Die Verhütung von Virusembryopathien kommt der Prophylaxe einer mütterlichen Erkrankung gleich.

Eine werdende Mutter soll während des I. Schwangerschaftstrimenons jede Berührung mit Menschen, die auf Rötelninfektion verdächtig sind, unterlassen. Hat eine Schwangere Kinder, die an Röteln erkranken, müssen diese Kinder von der Mutter isoliert werden, auch dann, wenn die Mutter selbst bereits früher eine Rötelninfektion durchgemacht hat. (siehe S. 30)

Demnach kann man sich keinen absoluten Erfolg versprechen von dem Rat Mayes, Mädchen und nicht gravide Frauen sollten jede Gelegenheit wahrnehmen, auf natürliche Weise eine Rötelnimmunität zu erwerben.

Während Rötelnepidemien soll man bei Schwangeren an Rubeoelen ohne Exanthem denken, die genauso Schädigungen des Embryo verursachen können.

Nach einer Rötelnexposition empfiehlt sich die Verabreichung von Rekonvaleszentengammaglobulin, oder, wenn solches nicht erhältlich ist, von gepooltem Gammaglobulin oder Rekonvaleszenten-serum.

Gammaglobulin mitiert den Krankheitsverlauf der Röteln bei der Mutter, schützt aber nicht den Embryo vor Schädigungen.

In den USA und anderen Ländern werden Röteln-Vaccinen erprobt. Vom Standpunkt der Herstellung eines Röteln-Impfstoffes sind zweifellos in absehbarer Zeit alle denkbaren Schwierigkeiten zu lösen. Die Problematik liegt beim Röteln-Impfstoff aber nicht in der Herstellung, sondern in der Immunologie. Die Impfung gegen Röteln soll ja nicht den Impfling vor einer relativ banalen Infektionskrankheit schützen, sondern Schädigungen des neugeborenen Kindes, dieses Impflings, die Embryopathie, verhindern.

Das ist immunologisches Neuland, nicht zu vergleichen mit anderen Impfungen. Hier ist immunologisch noch vieles offen. Tierversuche dürften nur begrenzt möglich sein. Nur intensive epidemiologische Studien werden für den Röteln-Impfstoff weitere Klarheit bringen können.

Meyer jr. und Mitarb. haben mit einem nach 77 Pasagen in Affenzellen abgeschwächten Rötelnvirus des M-33 Stammes 8 Mädchen geimpft. Sie erhielten s.c. 0,5 ml. (10 000 TCD₅₀) der Vaccine. 8 weitere ebenso seronegative Mädchen dienten als

Kontrollen. Alle wurden für 8 Wochen isoliert. Während dieser Zeit wurden sie klinisch genau überwacht.

Bei den Vaccinierten traten keinerlei Impfreaktionen auf. Alle 8 geimpften Kinder bildeten zwischen dem 20. und 27. Tag p.v. neutralisierende Antikörper. Blutproben vom 6., 8., 10., 13., 15. und 20. Tage p.v. enthielten kein Virus. Von 6 der 8 Impflinge konnte am 10. und 20. Tag im Rachenabstrich Virus nachgewiesen werden, aber die Mehrzahl der in diesem Zeitraum untersuchten Rachenabstriche waren virusfrei. Eine Virusübertragung auf die Kontrollgruppe fand nicht statt, es konnten weder neutralisierende Antikörper noch Virus im Rachenabstrich nachgewiesen werden.

Bei einem späteren Versuch wurden 24 Kinder mit der gleichen Vaccine geimpft, 24 blieben ungeimpft. Die Ergebnisse waren die gleichen wie bei dem ersten Versuch. 94 % der Geimpften bildeten Antikörper (Maximaltiter 1 : 64).

Im Vergleich zu dem Verhalten nach abgeschwächtem Virus wurden die klinischen und virologisch-serologischen Reaktionen nach natürlicher Rötelninfektion untersucht. Alle 10 in Gemeinschaft lebende Kinder erkrankten innerhalb von 8 Wochen an Röteln, darunter zwei inaparent. Bereits 4 bis 7 Tage vor Ausbruch des Exanthems wurde aus den Rachenabstrichen Virus isoliert, auch eine Virämie konnte schon vor dem Rash nachgewiesen werden.

Quantitative Untersuchungen ergaben, daß der Virustiter in Rachenabstrichen von natürlichen Röteln mit $10^{-2,5}$ ml. wesentlich über dem des abgeschwächten Virus mit $10^{-0,4}$ /ml. lag.

Hilleman gibt eine Übersicht über die Vaccine gegen Röteln. Mit der Rubeolenvaccine konnte ein Anstieg der Antikörper erzielt werden. Allerdings wurde mit dem Stuhl über längere Zeit ein lebendes Virus ausgeschieden. Dementsprechend kann man mit dieser

Charge noch nicht voll zufrieden sein und die Aufgabe ist eine weitere in Aussicht zu stellen, die so weit abgeschwächt wäre, daß eine Virusausscheidung nicht mehr statt findet.

Hilleman weist auf das Interferon, dem in der Prophylaxe der Viruserkrankungen in Zukunft eine große Bedeutung zugesprochen wird. Neuerlich berichtete Beasley von Rötelnvaccine kombiniert mit Masern. Rubella-Impfstoffe vom Stamm HPV-77 könne man ohne jedes Risiko auch in Kombination mit Masern- und Mumpfsvaccine anwenden.

Für die Impfungen habe man zwei HPV-77-Vaccinen, die in embryonalen Nierengewebekulturen von Enten und Affen gezüchteten abgeschwächten Rubella-Lebendvirus-Vaccinen sowie die in diploiden menschlichen Fibroblastenkulturen gezüchtete Vaccine vom Stamm RI-27/3 verwendet.

Die Applikation der drei Impfstoffe sei subkutan oder intranasal erfolgt, außerdem habe man den auf Gewebekulturen von Affennieren gezüchteten Stamm subkutan in Kombination mit einer abgeschwächten Masern- und/oder Mumps-Lebend-Virusvaccine verabreicht.

Die intranasale Applikation der beiden HPV-Vaccinen habe sich als wirkungslos erwiesen, während bei intranasaler Applikation des RJ-27/3 Stammes die Zahl der Infektionen auf etwa die Hälfte reduziert werden konnte.

Außerdem konnte gezeigt werden, daß die in embryonalen Nierengewebekulturen von Affen gezüchtete Rubellavaccine vom Stamm HPV-77 auch in Kombination mit der Mumps- und Masern-Lebendvirusvaccine nichts an Wirksamkeit einbüße.

Das Problem, nicht geimpfte, seronegative Frauen im gebärfähigen Alter vor einer Rötelninfektion zu schützen steht im Mittelpunkt der Verhütung von R.E.P.

Die Möglichkeit, Frauen im gebärfähigen Alter mit einer inzwischen zur Verfügung stehenden abgeschwächten Lebendvirus-Vaccine zu immunisieren, wurde ausführlich auf dem Internationalen Kongress über Rubella-Immunisierung, diskutiert. Auf Grund weltweiter klinischer und experimenteller Versuche mit der Rubellavaccine scheint darüber Übereinstimmung zu bestehen, daß sich alle drei für die Praxis in Frage kommenden Impfstoffe bei Kindern als wirksam erwiesen haben.

Bei diesen Impfstoffen handle es sich um Viren vom Stamm HVP-77, die in Nierengewebekulturen von Hunden oder in embryonalen Zellkulturen von Enten in den USA gezüchtet wurden, sowie um den in Belgien auf Nierengewebekulturen von Kaninchen entwickelten Virusstamm Cendenill.

Trotz ausgedehnter klinischer Versuche mit beiden Stämmen an rund 50 000 Personen stehen hinsichtlich ihrer Wirkung bei Frauen im gebärfähigen Alter noch viele Fragen offen, unter anderem, ob das abgeschwächte Lebendvirus die Plazentaschranke überschreitet, und ob nach einer vorausgegangener natürlicher Infektion oder einer Impfung eine Reinfektion auftreten könne. Weiterhin bleibe abzuwarten, wie lange der Impfschutz vorhält.

Über die Ergebnisse durchgeführter Studien zur Klärung der Frage, ob die abgeschwächten Lebendviren des H.V.P. Stammes die Plazentaschranke überschreiten berichtet Vaheri und Mitarb. Man habe 35 für eine Schwangerschaftsunterbrechung vorgesehene seronegative Frauen mit abgeschwächten Lebendvirusvaccine geimpft, wobei das Intervall zwischen der Impfung und dem per sectionem vorgenommenen Abort etwa 3 Wochen betrug. Von einem der drei an der Untersuchung beteiligten Laboratorien sei Virusmaterial in einigen Plazentapräparaten nachgewiesen worden. Viel größeres Aufsehen habe jedoch die Tatsache erregt, daß bei einem von den 6 untersuchten Feten ebenfalls Viren nachgewiesen werden konnten. Die Schwangerschaftsuntersuchung sei in diesem speziellen Fall

während des ersten Trimenons 24 Tage nach der Impfung erfolgt.

Obwohl damit noch nicht bewiesen sei, daß das abgeschwächte Lebendvirus vom mütterlichen Organismus übergehe, erfordere diese vorläufige Beobachtung dennoch allergrößte Aufmerksamkeit. Man müsse sich vorerst damit abfinden die abgeschwächte Rubella-Lebendvirusvaccine bei schwangeren Frauen mit äußerster Vorsicht anzuwenden.

Grayston und Mitarb. berichten, daß sie bei den bisherigen klinischen Versuchen mit der HVP Vaccine an rund 5 000 Frauen im gebärfähigen Alter auf der Insel Taiwan bisher keine Komplikationen beobachtet haben. Die Immunisierung von Frauen dieser Altersklasse sei vor allem deswegen berechtigt, weil das Infektionsrisiko während der kürzlichen Rötelnepidemie auf der Insel besonders groß sei. Es sei aber weiter erforderlich, daß der Effekt der Vaccine auf den Fetus weiter erforscht werden müsse.

Die einzige sichere Möglichkeit zur Verhütung von kindlichen Mißbildungen ist die Unterbrechung der Gravidität. Die kindliche Erkrankung ergibt aber in den meisten Ländern keine rechtgültige Indikationsstellung zu einer Schwangerschaftsunterbrechung.

Aus der allgemeinen Situation ergibt sich aber eine klare Befürwortung der Interruptio bei Rubeolen im I. Trimester der Schwangerschaft. Die Indikation soll vom Internisten und Gynäkologen gestellt werden. Der Internist soll die Diagnose Rubeolen wenn möglich durch Virusisolation aus der Nasenraumflüssigkeit sichern. Der Psychiater hat lediglich festzustellen, ob keine Kontraindikation für eine psychisch abnorme Verarbeitung einer Schwangerschaftsunterbrechung zu erwarten ist.

J. Zusammenfassung

1941 berichtete der Augenarzt Norman Mc Alister Gregg zum ersten mal über eine Gruppe von Kindern mit angeborenem Katarakt und Herzfehler deren Mütter in den ersten Schwangerschaftsmonaten an Röteln erkrankt waren.

1947 schlug Franceschetti gemeinsam mit Bamatter und Burquin die Bezeichnung Rötelnembryopathie vor.

Nebst dieser Bezeichnung wird die Krankheit häufig auch mit dem "Gregg'schen Syndrom" benannt, wobei man unter klassischem Gregg'schen Syndrom die Trias Katarakt, Herzfehler und Taubheit versteht.

Um die Erforschung der anatomischen Veränderungen und der Pathogenese dieser Virusembryopathie hat sich vor allem Töndery verdient gemacht.

Sehr eingehende Studien veröffentlichten Siegel, Greenberg, Lundström, Flam und Thalhammer.

Die große Rötelnepidemie von 1964 in den U.S.A. hat erlaubt, einige neue Tatsachen festzustellen:

- a. Der Foetus einer mit Röteln infizierten Mutter kann an einer chronischen Virose erkranken,
- b. auch Gesundgeborene infizierter Mütter können Virusträger sein.
- c. Außer dem "Gregg'schen Syndrom" gibt es eine schwere Form der kongenitalen Rötelninfektion.

Den ersten Nachweis des Rubeolenvirus verdanken wir zwei Arbeitsgruppen, die unabhängig voneinander und unter Verwendung von zwei verschiedenen Methoden vorgegangen sind. Es waren Weller und Neva und Parkmann und Mitarb. 1962.

Die angegebenen Prozentsätze der Rötelnembryopathie sind sehr unterschiedlich, von 100 % (Gregg im 2. Schwangerschaftsmonat) bis 10 % (Lundström).

Die Verhütung von Virusembryopathien kommt der Prophylaxe einer mütterlichen Erkrankung gleich. In den letzten Jahren wurden Rötelnvaccinen erprobt, unter anderem auch in Kombination mit der Masern- und Mumpsvaccine. Man glaubt mit einem Rötelnschutz im hohen Prozent. Nach gesicherter virologisch-serologischer Diagnose besteht in der kritischen Phase, (3 - 12 pränatale Woche) wo die Schädigungsrate 79 % beträgt (53 % Totgeburten, 26 % Mißbildungen) die Indikation zu einer Schwangerschaftsunterbrechung.

Schrifttum

Becker, P. E. Humangenetik Bd II Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964

Bertel, H. J. Rubella and Deaf-mutism in Sweden, Acta oto-laryng. 39 (1951), 380

Bourquin, J. B. Thèse Genève. Verlag Le Francois, Paris 1948

Cooper, L. Z., Green, R. H., Krugman, S., Giles, J.P., Mirick, G.S. Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utero. Amer. J. Dis. Child. 110 (1965), 416

Cooper, L. Z., Krugman, S. Congenital rubella. Pediatrics 37 (1966), 335

Engelhardt, E. Embryopathie ohne manifeste Erkrankung der Mutter. Wien. Klin. Wschr. 1 (1957) 11

Fanconi, G. und Wallgreen, A. Lehrbuch der Pädiatrie. Schwabe & Co Verlag Basel/Stuttgart 1967

Fischer, F. Über Hohlraumbildungen in der Linse menschlicher Embryonen. Zschr. Augenheilk. 67 (1929) 293

Franceschetti, A., Bamatter, F., Bourquin, J. B. Embryopathie rubeoleux. Helw. Ped. Acta 2. (1947), 339

Greenberg, U., Pellitteri, O., Barton, J. Frequency of defects in infants whose mothers had rubella during pregnancy. J. Amer. Med. Ass. 165 (1957) 675

Gregg, N. M. Congenital Cataract following German measles in mother. Trans. ophthal. Soc. Aust. 3. (1941), 35

Gsell-Mohr. Infektionskrankheiten Bd I/1. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1967

Günther, F. E. Übersicht über die rötelngeschädigten Kinder im deutschen Schrifttum. Mschr. für Kinderheilkunde Bd 101 (1953) 385 - 396

Hilleman, M. R. Advances in control of viral infections by nonspecific measures and by vaccines, with special reference to live mumps and rubella virus vaccines. Clin. Pharmacol. Ther. 7 (1966) 752

Kleine, H. O. Die Ätiologie der kongenitalen Herzfehler. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1958

Lundström, R. Rubella during pregnancy. A follow-up study of children born after epidemic of rubella in Sweden, 1951, with additional investigations on prophylaxis and treatment of maternal rubella. Alta paediat. 51 Suppl. 133 (1962), 9

Meyer jr., H. M., Parkman, P. D. and Panos, T. C. Attenuated rubella virus. II Production of experimental live-virus. New Eng. J. Med. 275 (1966) 575

Opitz, H., Schmid, F., Handbuch der Kinderheilkunde Bd V. Springer Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1963

Sever, J. K., Nelson, K. B., Gilkeson, M. R., Rubella epidemic 1964 Effect on 6000 pregnancies. Amer. J. Dis. Child. 110 (1965), 395

Strack, D., Embryologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1965

Ströder, J. und Henle, W., Probleme der Verhütung von Virus-
erkrankungen. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1967

Thalhammer, O. Pränatale Erkrankungen des Menschen. Georg Thieme
Verlag Stuttgart 1967

Töndury, G. Zum Problem der Embryopathia rubeolica. Dtsch. med.
Wschr. 76 (1951) 1 059

Töndury, G. Embryopathien. Über die Wirkungsweise (Infektionsweg
und Pathogenese) von Viren auf den menschlichen Keimling. Berlin-
Göttingen-Heidelberg-Springer Verlag 1962.

Töndury, G. Über Infektionsweg und Pathogenese der Viruserkran-
kungen des menschlichen Keimlings. Dtsch. med. Wschr. 87
(1962) 2 561

Töndury, G. Die Gefährdung des menschlichen Keimlings durch
Viren. Schlesw.-Holst. Ärztebl. 18 (1965) Heft 5

Töndury, G. Über den Stand der heutigen Kenntnis der Embryopathia
rubeolica. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde
Bd 24 227 - 257 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1966

Vaheri, A., Vesikari, T., Penttinen, K., Myllylä, G. et al.
Symposia Series in Immunobiological Standardization International
Symposium on Rubella Vaccines, London 1968. Vol. 11
S. Karger Basel/New York (1969) 107 - 455

Vodopija, I. Male boginje u Zagrebu Vjesn. 88 (1966) 125

Reinhard Gansera
Esslingen / Neckar
Hirschlandstraße 90

Esslingen, 30.6.1969

Lebenslauf

Als einziger Sohn des Werkmeisters Wilhelm Gansera am 1. März 1929 in Friedenshütte OS geboren, besuchte ich von 1937 bis 1940 die Volksschule, anschließend bis 1945 das staatliche humanistische Gymnasium in Kattowitz OS.

Von 1945 bis 1948 besuchte ich das polnische Gymnasium und Lyzeum in Kattowitz.

Nach dem Abitur 1948 begann ich nach einer Aufnahmeprüfung das Studium der Medizin an der Schlesischen Medizinischen Akademie in Beuthen-Nindenburg OS.

Im Dezember 1953 legte ich das Staatsexamen als Arzt ab und nahm meine Stellung als Assistenzarzt an der Kinderklinik in Gleiwitz an, wo ich bis Juli 1961 zuletzt als Oberarzt tätig war.

1956 legte ich ein Staatsexamen als Kinderarzt und 1960 als Facharzt für Kinderheilkunde ab.

Aufgrund einer Ausschreibung des Stadtraats in Rybnik OS bewarb ich mich um die Stelle des Chefarztes der Kinderklinik am Städtischen Krankenhaus.

Von August 1961 bis Juli 1968 war ich Leitender Arzt der Städtischen Kinderklinik in Rybnik.

Politische Gründe haben mich gezwungen im Sommer 1968 meine Heimat zu verlassen und illegal in die Bundesrepublik Deutschland zu flüchten.

Im Oktober 1968 erhielt ich die deutsche Bestellung als Arzt.

Im Dezember 1968 und Januar, Februar 1969 arbeitete ich in Adenau als praktischer Arzt im Rahmen einer Vertretung.

Am 1. März 1969 wurde ich als Oberarzt an der Städtischen Kinderklinik in Esslingen / Neckar engagiert, wo ich heute noch tätig bin.

In den Monaten März, April 1969 arbeitete ich im Rahmen einer Fortbildung an der Universitäts-Kinderklinik in Erlangen.

Ich bin seit annähernd 13 Jahren verheiratet und habe eine elf Jahre alte Tochter.

Ronald Zinner

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
